〈抄録〉第28回 日本臨床薬理学会年会 2007年11月28日～12月1日 宇都宮
シンポジウム11：TGN1412事件とは何であったのか、そしてその教訓とは

5. 製薬企業はどう考えているのか？教訓をどう生かすのか？

岩 崎 甫* 三 木 修 治* 納 田 茂* Jonathan Palmer*

1. はじめに

2006年3月に発生したTGN1412事件は、新規医薬品の開発において抗体医薬への比重が増している多くの製薬企業にとって大きな衝撃をもたらした。ここでは、この事象が拮抗作用を示す抗体製剤ではなくアゴニスト作用を示す薬剤で発生したこと、種差のため動物実験系では十分に探索できないか、またはヒトの反応系が存在しない可能性もあることなどが指摘され、生物学的製剤の初めてのヒトへの投与に際して適切な初回投与量の設定や投与の方法についてさまざまな課題を与える事例となった。

本稿では、この事象の発生のメカニズムを薬理学的に検討することにより、生物学的製剤の開発におけるヒトへの初回投与量の設定に対する私共の考え方を報告し、今回のTGN事件から何を学ぶべきかについて述べる。

2. 生物学的製剤の特殊性をどう考えるか？

生物学的製剤（バイオ医薬品）は、治療のターゲットに対して特異的に機能を発揮することから、より有効で副作用が少ない治療薬としての期待が大きく、近年、その開発作業が活発に行われている。しかし、その物性や体内動態の特徴から、従来の医薬品開発のほとんどを占めていた低分子化合物との間に多くの差異が認められており、その開発に際しては生物学的製剤の特徴を理解することが求められる。

一般的に蛋白質製剤などを代表とする生物学的製剤は親水性と疎水性双方の性質を有する高分子化合物である。そのため他のコンパートメントへの取込みは難しく、薬物動態も低分子化合物とは異なることが多く、薬力学効果は持続する傾向がある。また、生物学的製剤に対して生体が免疫応答を仕掛ける可能性もあり、効果の中和や特異的な有害な反応に対しても注意が必要となる¹⁾。

3. 生物学的製剤における「薬物－受容体相互作用」についてどう考えるか？

通常、薬物の作用は生体の受容体との結合によって発現し、時として治療効果のみならず望ましくない結果として生体に有害な反応もみられる。受容体との結合には、活性を高めて反応を引き起こすアゴニストと、逆に生体の反応を阻害するアンタゴニストとがある。多くの例で、アンタゴニストでは受容体の80%以上が結合することにより有意な阻害効果が生じ、対照的にアゴニストでは受容体の5%から10%に結合すれば反応が生じることが知られてい

る。したがって、薬物の反応を予測するうえでは、薬物の作用機序と受容体と結合する割合、すなわち受容体占有率(Ro)を理解しておくことが重要となる。

受容体占有率の算出には複雑な過程が必要であるが、ここでは、投与量がどの程度の受容体占有率、また受容体阻害率となるか、単純に推測する方法を紹介する。

投与する生物学的製剤の最高血中濃度(C_{max})とその薬物の解離定数(K_d)の比、 C_{max}/K_d をXとすると、阻害率は $X/(1+X)$ で表される。 K_d はBiacoreによって測定が可能であり、 C_{max} は霊長類の薬物動態データから、Allometric scalingを用いてヒトのPKを推測し、点滴など投与条件を加味して計算することができる。たとえば、 $C_{max}/K_d=4$ とされる場合の阻害率を計算すると、 $4/(1+4)=0.8$ であり、阻害率は80%となる。この80%という阻害率すなわち受容体占有率はアンタゴニストにおいてはその効果を発揮することが期待できるレベルであるが、アゴニストにおいては受容体の活性がほとんど最大に近く示されるレベルとなり、重大な反応が起こることが容易に推測される。

4. TGN1412の場合では、どうであったか？

TGN1412はTcRを介することなくT細胞の活性化をもたらすことからsuperagonistと呼ばれるCD28に対するモノクローナル抗体であり、leukemiaなどさまざまな疾患に対して、その効果が期待された生物学的製剤であった。

この生物学的製剤のヒトへの最初の投与試験(first time in human study: FTIH Study)における初回投与量の設定に際しては、まずカニクイザル、アカゲザルの霊長類の動物実験の結果から、50 mg/kg/weekが十分な忍容性を示す投与量として選択され、無毒性量(no observed adverse effect level: NOAEL)は50 mg/kgと設定された。次にFDAのガイドラインに添った形でアロメトリック調整として3:1が選ばれ、human equivalent dose (HED)=16 mg/kgとされた。ここでHEDに対しデフォルトの安全性係数10を考慮してmaximum recommended starting dose (MRSD)は1.6 mgと設定され、さらに安全性を考慮して最終的に初回投与量として0.1 mg/kgが決定されている²⁾。その結果、サイトカイン・ストームと呼ばれる重篤な結果がもたらされたが、この0.1 mg/kgが受容体占有率からみるとどの程度となっていたのであろうか？

ここでは、TeGenero社のデータに基づいて、先の簡略法を用いて受容体占有率を計算してみる。TGN1412の解離定数は、TGN1412の治験薬概要書によれば1.88 nMであり、カニクイザルを用いたでの初回5 mg/kg投与での

* グラクソ・スミスクライン株式会社 開発本部・臨床薬理部
〒151-8566 東京都渋谷区千駄谷 4-6-15 GSKビル

C_{max} の値から、0.1 mg/kg 投与では C_{max}/K_d の値はおよそ5となる。この時、動物実験では1時間の持続静注で投与されているのに対して、FTIH 試験では計算上3分間ほどで投与が終了している³⁾。このことを考慮すれば、 C_{max}/K_d はおよそ10に近いそれ以上となったものと推測され、Fig. から R_o は90%以上となる。Duffらによる最終報告においても、 R_o は90.6%と推定されている²⁾。

いずれにしても、従来の毒性学的観点からの算定方法では十分に安全と考えられた TGN1412 の 0.1 mg/kg という初回投与量は受容体占有率の観点からは、90%という大変に高いレベルの数字であることが判る。先に述べたように、この90%という占有率はアンタゴニストであればその効果を発揮するためには許容される値であるが、この生物学的製剤がアゴニストであることを考えれば、この薬物が受容体と結合してその活性を最大限に高めたことが容易に推測でき、サイトカイン・ストームが発生したのも当然の結果であることが理解できる。

5. この事件を受けて、ではどうすればよいか？

TGNの試験計画書によれば、投与スケジュールは、0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg となっており、受容体占有率はそれぞれ90%, 98%, 99%, 100%と計算され、現時点ではアゴニスト製剤のFTIH試験としてはとうてい許容できない投与量であったことが判る。Fig. から判断すると、占有率が10%程度であれば、発現する活性も低いことが予想され、現在では生物学的製剤の初回投与量は受容体占有率の面からは10%が選択される傾向にある。今回の場合では、初期投与量を0.1 mgの1/100の0.001 mgとすることによって、 C_{max} は0.023 µg/mLとなり、 C_{max}/K_d は0.08と計算され、 R_o は8%となり、初回投与量としては0.001 mg/kgは妥当な値と思われる。

ここでは、 C_{max} は動物実験のデータからモデリングによってヒトにおける値が予測されたが、次に述べる近似的な薬理学的法則は、算出された投与量が妥当かどうかを知る簡便な方法であり、有用と思われる。

アゴニスト：first dose = $K_d/2000$ これでは $R_o < 10 \sim 50\%$

アンタゴニスト：first dose = $K_d/100$ これでは $R_o > 80 \sim 90\%$

この法則を今回の事件での投与量0.1 mgを当てはめると $K_d/18.8$ での計算の結果であることが判り、法則どおりに $K_d/2000$ で計算すると、およそ0.001 mgとなり、先ほど $R_o : 10\%$ として計算された値となる。おおよその検討をつけるためには便利な方法であることが判る。

また、初回投与量の設定方法として、従来毒性学的な検討から用いられてきたNOAELやNOELが変わって、今回、薬理学的観点からの検討も加味したminimal anticipated biological effect level (MABEL)が提唱されている。この方法は*in vitro*や*in vivo*を問わず、すべての基礎実験や動物実験の結果を薬理学的にも詳細に検討することで初回投与量を設定する方法である。このMABELは、算定

Fig. 薬物の反応と受容体占有率(R_o)との関係

の基準として用いる非臨床試験によって投与量が異なることも予想され、算出方法の体系化が必要であるが、CPMPのガイドラインにも推奨されている方法であり⁴⁾、今後は生物学的製剤を含めてすべての医薬品候補品のヒトへの最初の臨床試験において、その初回投与量を算定する基準となっていくものと思われる。ただ、以前にもげっ歯類での実験結果を詳細に検討して0.1 mgが初回投与量としては高すぎる値であることを指摘している報告もあり⁵⁾、生物学的製剤においても種の違いから来る制限はあるものの、動物実験の結果は臨床開発における重要な情報を提供していることを改めて認識する必要があるものと考えられる。

6. まとめ

今回のTGN1412事件によって、生物学的製剤のヒトへの初回の投与に当たっては、対象薬物の毒性学的な検討のみならず、薬理学的・薬理作用のより深い理解と洞察が必要ことが示された。とくに受容体への薬物の結合率の理解とアンタゴニストとアゴニストなど作用機序の理解に基づいた初回投与量の設定が必要である。

今後の医薬品開発においては新規なメカニズムを特徴とする薬剤が多く登場してくることは想像に難くない。その際には過度に慎重になりすぎずに、臨床試験の科学性と並んで被験者の保護などの倫理的な面も厳格に検討して安全性を十分に確保しながら開発を進める必要があるだろう。日本がこのような医薬品の開発にFTIH試験から参加するためには、この領域の臨床薬理の専門家の養成と施設の充実が急がれる。

文 献

- 1) Simon JB, Gorden DE. 薬物—受容体相互作用, 病態生理に基づく臨床薬理学. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2006.
- 2) Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials-Final Report, 30th November 2006. <http://www.tsosshop.co.uk>
- 3) 小林 潔. 臨床評価 2006; 34(Suppl XXIV): 81.
- 4) Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products. 19 July, 2007. <http://www.emea.europa.eu>
- 5) 浜 六郎. 臨床評価 2006; 34(Suppl XXIV): 171.